

УДК – 616. – 006.448: 616.24

А.А. Григоренко¹, В.В. Войцеховский²,
А.В. Лысенко³ГАУЗ АО Амурский областной
онкологический диспансер¹
г. БлаговещенскФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава
России²
г. БлаговещенскМЦ «Главврач»
г. Благовещенск³**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ
МИЕЛОМЕ**

Множественная миелома (ММ) – это лимфопролиферативное заболевание морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [7]. ММ составляет 1% онкологических заболеваний и немногим более 10% гемобластозов [7]. Заболевание встречается у людей всех рас, но люди монголоидной расы болеют реже, а негроидной чаще, чем белой [3, 7]. В последние годы во всем мире отмечается рост заболеваемости ММ, лишь частично связанный с успехами диагностики и увеличением продолжительности жизни [10, 11]. В Амурской области ММ составляет 9,8% в общей структуре гемобластозов, среднегодовая заболеваемость составляет 1,4 на 100000 населения [5, 6].

Резюме Проведен анализ летальности больных множественной миеломой (ММ). По данным аутопсийного материала изучены морфологические изменения в легких, бронхах и плевре у этих пациентов. У 80% умерших от ММ имела место миеломная нефропатия, осложнившаяся хронической почечной недостаточностью (ХПН). Для больных, умерших при явлениях ХПН, характерно наличие уремического отека легких, уремического пневмонита и метастатического кальциноза. Проявления легочно-альвеолярного парапротеиноза выявлены в 60% случаев. У 36,7% умерших имела специфическая лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация легочной ткани. Амилоидоз легких выявлен в 8% случаев. Миеломное поражение плевры встречается у 13,3% больных ММ. Пневмония при ММ чаще возникает у пациентов с деформацией грудной клетки вследствие наличия костных деструкций, в 45% случаев они являются непосредственной причиной смерти.

Ключевые слова: множественная миелома, бронхолегочная система

Как и для всех лимфатических опухолей, для ММ характерно развитие вторичного иммунодефицита. Синдром недостаточности антител является причиной повышенной склонности этих больных к бактериальным инфекциям, прежде всего со стороны бронхолегочной системы [2]. Наиболее часто у больных ММ развиваются пневмонии. Важным фактором, предрасполагающим к легочной локализации инфекционных процессов при ММ, служит патологоанатомическая основа для поражений легких, обозначенная О.В. Войно-Ясенецкой (1975) как легочно-альвеолярный парапротеиноз [4]. В основе легочно-альвеолярного парапротеиноза при ММ, по мнению О.В. Войно-Ясенецкой, лежит отложение амилоидоподобного вещества, заполнение части альвеол амилоидоподобными тельцами, «гиалиноз мембран». Первичным является поражение сосудов (прежде всего - капилляров) и межальвеолярных перегородок. Нарушение кровообращения ведет к дистрофии каркаса лёгких и эмфиземе, которая в дальнейшем приобретает компенсаторный характер в связи с «выключением» части альвеол, заполненных белково-полисахаридным веществом [4]. Восприимчивости этих больных к бронхолегочным инфекциям способствует также специфическая миеломная плазмоклеточная инфильтрация, определенная Г.А. Алексеевым и Н.Е. Андреевой (1966) как «миеломное легкое» [1]. При длительном течении ММ наблюдается поражение органов дыхания с развитием серозитов. Рентгенологически при этом обнаруживаются гомогенные затемнения в легочной ткани, иногда - увеличение медиастинальных лимфатических узлов, а в плевральной полости - жидкость [3]. Опухоли ребер, вторично поражающие респираторный аппарат или сдавливающие соответствующие зоны легочной ткани, могут исходить из любого ребра, обычно разрушая его, при этом они сдавливают находящиеся рядом зоны легочной ткани и создают рентгенологический эффект «опухоли легких» [8].

Целью нашего исследования явилось изучение морфологических изменений в легких, бронхах и плевре у больных, умерших от ММ.

Материалы и методы

За 12 лет на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы находилось 115 больных множественной миеломой. Миелома G была диагностирована у 66 человек (57,4% от общего количества больных ММ), Миелома A - у 26 (22,6%), миелома Бенс-Джонса (секреция только лёгких цепей) - у 10 (8,7%), не секретирующая миелома - у 13% (11,3%) больных. Наиболее часто заболевание выявлялось в возрасте 50-70 лет. Средний возраст больных ММ составил 57± 5,8 лет. Отмечено незначительное преобладание

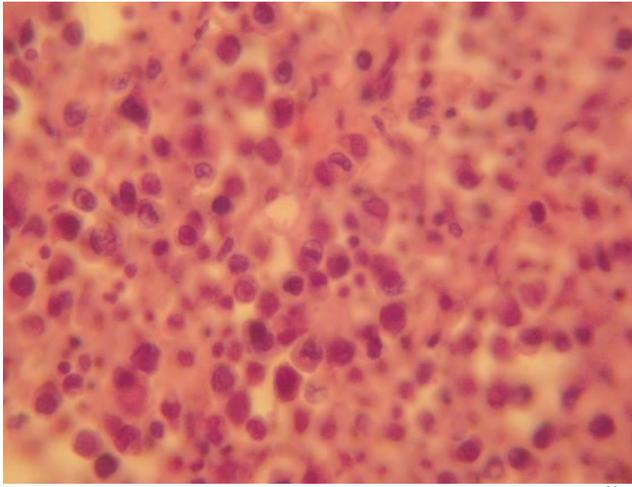


Рисунок 1. Гистологическая картина миеломной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение × 400.

мужчин над женщинами (52 и 48%, соответственно). У 60 пациентов констатирован летальный исход. По данным аутопсийного материала изучены морфологические изменения в легких, бронхах и плевре у этих пациентов.

Результаты и обсуждение

У многих умерших больных изменения в грудной полости были выявлены прижизненно рентгенологическими методами. В большинстве случаев имелись характерные для ММ множественные деструкции ребер, патологические переломы ребер. У 5 пациентов отмечены опухоли, исходящие из ребер, сдавливающие соответствующие зоны легочной ткани и создающие эффект опухоли легких. Впоследствии, при гистологическом исследовании опухолей, исходящих из ребер, регистрировали характерные миеломноклеточные разрастания (рис. 1). Интерстициальные изменения (усиление сосудистого рисунка, пневмосклероз, эмфизема) были диагностированы прижизненно рентгенологическими методами у 40 пациентов. Увеличение медиастинальных лимфоузлов отмечено

только у одной больной. Очень редко все перечисленные изменения удавалось выявить на ранних этапах опухолевой прогрессии (IA, IIA стадии по классификации В. Durie и S. Salmon, 1975). Рентгенологические признаки поражения межпозвоночной ткани легких, чаще регистрировали у больных в III стадии заболевания, особенно при наличии миеломной нефропатии и хронической почечной недостаточности. Усиление и деформацию легочного рисунка при ММ мы объясняем застоем крови в мелких сосудах и развитием пневмосклероза, поскольку в связи с повышенной вязкостью плазмы замедляется кровоток в системе легочных капилляров. Наличие воспалительных инфильтратов было диагностировано у 27 пациентов (45% от всех умерших). В большинстве случаев (24 больных) имелась нижнедолевая локализация пневмоний. Заболеваемость пневмониями увеличивается на поздних этапах опухолевой прогрессии у больных ММ с деформацией грудной клетки вследствие наличия костных деструкций и эмфиземы легких. Очень часто пневмонии при ММ приобретали тяжёлый, затяжной, рецидивирующий характер, особенно при наличии хронической почечной недостаточности. У пациентов с терминальными проявлениями хронической почечной недостаточности при проведении рентгенографических методов исследования выявлялись рентгенологические признаки уремического отека легких.

В подавляющем большинстве случаев смерть наступала вследствие прогрессирования основного заболевания – наличия миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью; геморрагического синдрома, вследствие глубокой тромбоцитопении; анемического синдрома. Пневмония и ее осложнения диагностированы у 27 больных (45% от всех умерших) (табл. 1). У 22 из 48 больных ММ (46%), умерших при явлениях миеломной нефропатии и хронической почечной недостаточности, в легких были выявлены воспалительные инфильтраты.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN MULTIPLE MYELOMA

A.A. Grigorenko¹, V.V. Voitsehovskiy², A.V. Lysenko³

Amur Regional Oncology Center¹, Blagoveshchensk; Amur State Medical Academy², Blagoveshchensk; MC Glavvrach³, Blagoveshchensk

Abstract Multiple myeloma (MM) patients lethality has been analyzed. Morphological changes in lungs, bronchi and pleura have been studied with the aid of these patients autopsy materials. The 80% of patients died from MM, suffered from myeloma nephropathy, chronic renal insufficiency (CRI). The presence of uremic pulmonary edema, uremic pneumonitis and metastatic calcification was typical for the patients died under the conditions of CRI. Pulmonary-alveolar paraproteinosis manifestations were fixed in 60% of events. Specific lymphoid and plasma cell infiltration of pulmonary tissue was peculiar to 36,7% of the died patients. 8% of cases suffered from pulmonary amyloidosis. 13,3% of MM patients had myeloma pleura involvement. pneumonia in case of MM develops frequently in patients with chest deformity. It is the cause of death in 45% of cases.

Key words: multiple myeloma, bronchopulmonary system

DOI 10.22448/AMJ.2019.4.29-34

Таблица 1. Непосредственные причины смерти больных ММ

Причины смерти	Количество больных	
	абс	%
Хроническая почечная недостаточность	26	43
Пневмония	27	45
Анемический синдром	2	3,3
Геморрагический синдром	2	3,3
Сердечно-сосудистая патология	3	5,4
Всего	60	100

Масса легких была определена во всех случаях аутопсии. Она соответствовала норме (800-1100 г) у 30 умерших (50%), незначительно превышала норму (1200-1400 г) у 20 (33,3%) и была существенно выше нормы (1500 – 1900 г) у 10 (16,7%). Сращения междолевой плевры, париетальной и висцеральной плевры отмечены в 17 наблюдениях. Большинство из этих больных имели в анамнезе перенесенные пневмонии и плевриты. Жидкость в плевральных полостях была обнаружена у 25 умерших при явлениях миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью, это был трансудат, обусловленный гипергидратацией. В 8 случаях имелся экссудативный плеврит вследствие миеломной инфильтрации плевры. У двух

пациентов при аутопсии диагностирована макроскопически различимая (впоследствии подтвержденная гистологически) миеломная инфильтрация клетчатки средостения (табл. 2).

Макроскопические признаки гнойного бронхита были выявлены в двух случаях. Ткань легких на ощупь в большинстве случаев была тестоватой консистенции и при наличии пневмонии содержала разного размера очаги уплотнения, чаще - в нижних долях. У 12 пациентов макроскопически отмечены явления эмфиземы. В 6 случаях ткань легких отличалась малой воздушностью, на разрезе имела сетчатый рисунок. Стенки средних и мелких бронхов были резко укреплены и имели вид гусиных перьев. В этих наблюдениях уже при макроскопическом исследовании можно было говорить о выраженном

Таблица 2. Частота различных морфологических изменений бронхолегочной системы пациентов, умерших от ММ

Морфологические изменения	Количество больных	
	абс.	%
Лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация легочной ткани	22	36,7
Легочно-альвеолярный парапротеиноз	36	60
Амилоидоз	5	8
Уремический пневмонит	16	26,6
Кальциноз	15	25
Уремический отек легких	48	80
Пневмосклероз	40	67
Эмфизема легких	40	67
Пневмонии	27	45
Миеломная инфильтрация плевры	8	13,3
Гнойный бронхит	2	3,3
Миеломная инфильтрация клетчатки средостения	2	3,3
Увеличение бронхопульмональных лимфоузлов	1	1,7

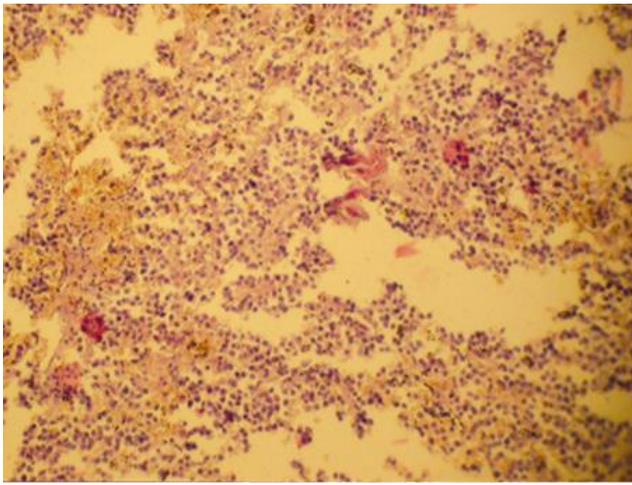


Рисунок 2. Диффузная инфильтрация легких лимфоцитами и плазматическими клетками с развитием ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 160.

пневмосклерозе. У таких пациентов на разрезе выявлялся значительно выраженный отек ткани легких и полнокровие нижних долей. У 27 пациентов определялись очаги пневмонии, которая имела чаще очаговый, очагово-сливной, сегментарный, реже (2 случая) - долевого характера. Необходимо отметить, что ни у одного пациента, умершего от ММ, при проведении рентгенологических методов исследования и впоследствии - на аутопсии макроскопически не удалось выявить массивной диффузной миеломной инфильтрации ткани легких.

При гистологическом исследовании легких больных, умерших от ММ, были выявлены следующие изменения. У 22 человек (36,7%) имелась лимфоидная и плазматочная инфильтрация в виде тяжелей или узлов в межальвеолярных перегородках по ходу сосудистой адвентиция, в подслизистой бронхов и в перибронхиальных пространствах (рис. 2). Межальвеолярные перегородки были утолщены за счет их инфильтрации миеломными клетками. У 36 пациентов (60%) отмечены проявления легочно-альвеолярного парапротеиноза. Белковые массы, заполняющие легочные альвеолы, создавали картину белкового отека легких, импрегнировали утолщенные, гиалинизированные межальвеолярные перегородки и заполняли мелкие сосуды (рис. 3). Часто отложения параамилоида локализовались в местах специфической миеломной инфильтрации легкого. Гистологически по периферии масс параамилоида часто удавалось обнаружить плазматические клетки и лимфоциты. Массы параамилоида не давали типичной окраски при проведении пробы на амилоид (конго-рот). Проявления истинного амилоидоза в нашем исследовании выявлены только у 5 пациентов (8% от всех умерших). У этих больных отмечалось отложение аморфных белковых масс в альвеолярных пространствах,

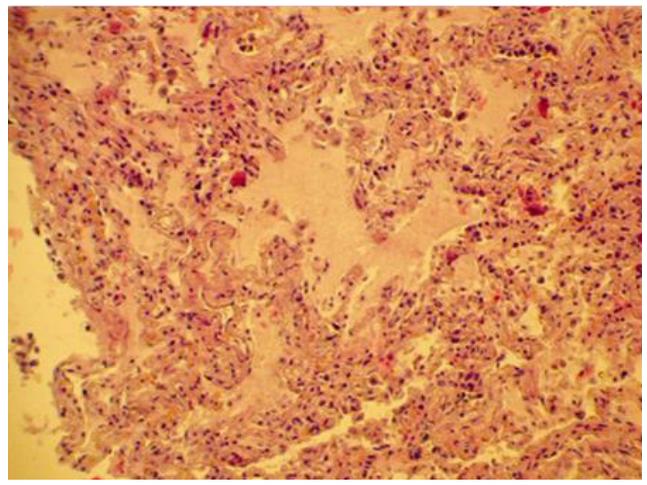


Рисунок 3. Просветы расширенных альвеол заполнены белковыми массами. Легочно-альвеолярный парапротеиноз. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение × 240.

периваскулярно и перибронхиально. Они окрашивались в красный цвет при использовании окраски конго-рот. Вышеуказанные специфические изменения в легких более выражены на поздних этапах опухолевой прогрессии, так как синдром «повышенной вязкости» чаще встречается у пациентов с большой опухолевой массой и значительной продукцией сывороточного парапротеина. Необходимо отметить, что гистологическое исследование легких пациентов с несекретирующей миеломой, у которых при жизни не отмечалось повышенного содержания белка в плазме, не выявило каких-либо проявлений легочно-альвеолярного парапротеиноза и амилоидоза. В то же время, отложения параамилоида удалось выявить у части умерших больных с миеломой Бенс-Джонса. У 30 пациентов при гистологическом исследовании легких были выявлены признаки пневмосклероза (рис. 4). У 15 человек в бронхиальных хрящах и интерстиции были выявлены очаги кальцификации. У многих больных отмечено неравномерное кровенаполнение легочных сосудов, небольшие периваскулярные кровоизлияния. Очаги дистелектазов чередовались с участками эмфизематозного расширения альвеол. Стенки субсегментарных и сегментарных бронхов были полнокровны, отёчны, с микрогеморрагиями. Слизистая оболочка бронхов на значительном протяжении была истончена, склерозирована, сохранившийся эпителий частично метаплазирован в многослойный плоский.

У большинства пациентов, умерших от хронической почечной недостаточности, уже при макроскопическом исследовании был выявлен отек легких. Для больных ММ, умерших при явлениях хронической почечной недостаточности, при гистологическом исследовании характерно наличие уремических поражений - уремического пневмонита и метастатического

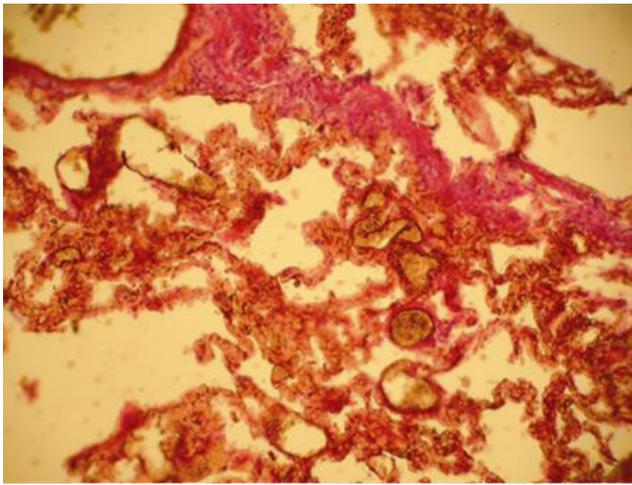


Рисунок 4. Диффузный пневмосклероз. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 100.

кальциноза. Проявлениями уремического пневмонита были мелкоочаговый характер поражения, распространяющийся на 5-10-20 альвеол. Наличие в одном и том же очаге нарушений кровообращения, отека и фибринозного воспаления создавало типичный для уремического пневмонита большой полиморфизм. У этих пациентов при микроскопическом исследовании были выявлены выраженные расстройства кровообращения в мелких сосудах – стаз, капиллярспазм, небольшие экстравазаты. Определялся выраженный интерстициальный отек, диффузная или очаговая пролиферация гранулярных клеток и заполнение альвеол глыбками гиалина или гиалиновыми мембранами. Реже удавалось выявить фибринозное воспаление бронхов и бронхиол с наличием экссудата. У большинства умерших от хронической почечной недостаточности гистологически часто удавалось выявить признаки легочно-альвеолярного парапротеиноза.

У 27 пациентов, умерших от ММ, была выявлена бактериальная пневмония. Гистологическое исследование легких таких больных выявляло чередование участков острой и хронической эмфиземы, дистелектазов с группами альвеол, содержащими застойно-воспалительное содержимое (сегментоядерные, палочкоядерные нейтрофилы с примесью макрофагов и слущенного эпителия). На обширных участках просветы альвеол и мелких бронхов были заполнены фибрином. Местами отмечены очаги расплавления легочной ткани с формированием абсцессов. В трех наблюдениях сформировавшиеся полости абсцессов были заполнены грибковым мицелием.

При миеломном поражении плевры (8 человек – 13,3%) имелся одно- или двусторонний плеврит, часто сопровождавшийся геморрагическим выпотом. При цитологическом исследовании экссудата выявлялось большое количество лимфоцитов и плазматических клеток.

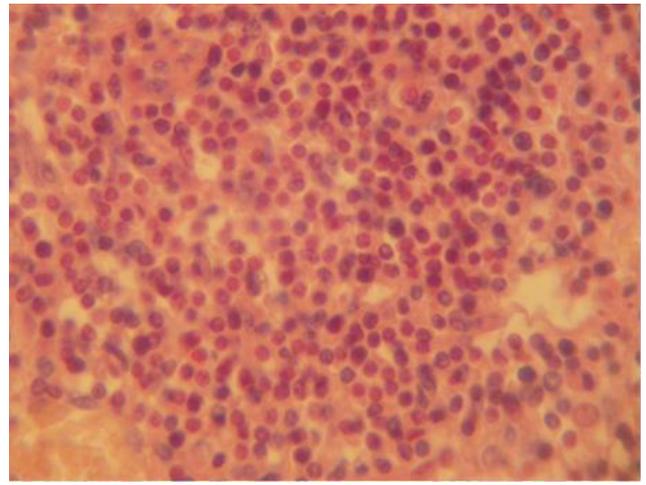


Рисунок 5. Очаг экстрамедуллярного кроветворения в плевре. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 400.

Присоединение миеломной инфильтрации плевры и развитие экссудативного плеврита отмечалось у пациентов в терминальной стадии заболевания и являлось крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Продолжительность жизни таких больных не превышала 12 месяцев с момента диагностики плеврита. При макроскопическом исследовании плевра была утолщена. При гистологическом исследовании в ней были обнаружены различные по величине миеломные узлы, лимфоидная и плазматическая инфильтрация (рис. 5).

Выводы

1. При множественной миеломе довольно часто встречается поражение бронхолегочной системы. В большинстве случаев имеются проявления легочно-альвеолярного парапротеиноза (60%) и специфическая лимфоидная и плазматическая инфильтрация (36,7%), которые наряду с выраженным вторичным иммунодефицитом являются причиной повышенной склонности этих больных к инфекциям бронхолегочной системы.
2. Легочные проявления амилоидоза при ММ встречаются гораздо реже - в 8% случаев.
3. Вышеуказанные специфические миеломные изменения в легких более выражены на поздних этапах опухолевой прогрессии, что связано с большой массой опухоли и значительной продукцией парапротеина у этих больных.
4. Пневмонии при ММ чаще возникают у пациентов с деформацией грудной клетки вследствие наличия костных деструкций. В 45% случаев пневмонии являются непосредственной причиной смерти больных ММ.
5. Для больных ММ, умерших при явлениях хронической почечной недостаточности, характерно наличие уремического отека легких, уремического пневмонита и метастатического кальциноза.

6. Миеломное поражение плевры встречается у 13,3% больных ММ и сопровождается развитием экссудативного плеврита, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором.

Литература

1. Алексеев Г.А., Андреева Н.Е. Миеломная болезнь: М.: Медицина, 1966. 245 с.

2. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобластозы // Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева, 3-е изд. перераб. и доп. М., 2003. Т.2. С.151-184.

3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. М.: МК, 2016. 504 с.

4. Войно-Ясенецкая О.В. Легочно-альвеолярный парапротеиноз у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии. 1975. №10. С. 32-35.

5. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенин В.В., и др. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой // Дальневосточный медицинский журнал. 2007. № 1. С. 47-50.

6. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск. Издательство ДальГАУ. 167 с.

7. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 423-448.

8. Besznyad J., Balogh. A., Hindy J. Solitaires plasmocytom der Thoraxwand // Prax. Pneum. 1975. Bd.29, №10. P. 575-579.

9. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer. 1975. Vol. 36. №3. P. 842-854.

10. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. Cancer statistics 2001 // C.A. Cancer J. Clin. 2001. Vol. 51. P.15-36.

11. Osserman E.F., Di Re L.B., Pi Re J. Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma // Acta Hematol. 1982. Vol. 68. P. 215-223.

Статья поступила в редакцию 16.10.2019

Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail:

voitsehovskij@yandex.ru

Григоренко Алексей Александрович, д. м. н., заслуженный врач РФ, профессор, сотрудник патологоанатомического отделения ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер».

Лысенко Анна Васильевна, генеральный директор медицинского центра «Главврач».

Почтовый адрес ГАУЗ АО АООД: 675005 г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su

Почтовый адрес медицинского центра «Главврач»: 675000 Благовещенск, ул. Краснофлотская, 65.